

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-256335

(43)Date of publication of application : 19.09.2000

(51)Int.Cl.

C07D293/10
A61K 31/41

(21)Application number : 11-061975

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 09.03.1999

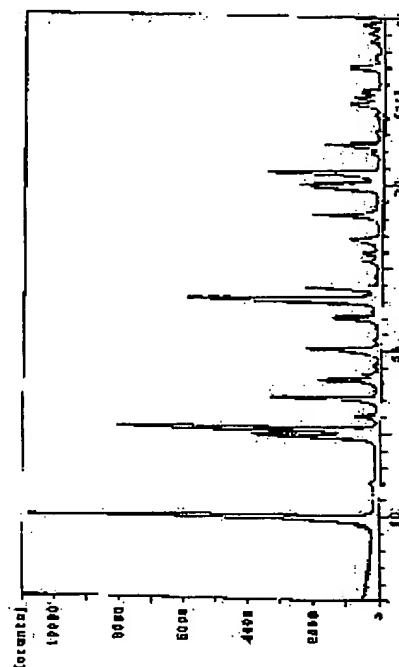
(72)Inventor : ARAKI TETSUYA
KITAOKA HIROAKI

(54) CRYSTAL AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a crystal useful as bulk for pharmaceutical preparations.

SOLUTION: This crystal is obtained by following steps; crude crystal of ebselen is dissolved in a mixed solvent of acetone, acetonitrile and ethanol, the resultant solution is concentrated and dried so as to obtain the crystal having a X-ray diffractometry pattern shown below.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-256335
(P2000-256335A)

(43) 公開日 平成12年9月19日 (2000.9.19)

(51) Int.Cl.

識別記号

F I

データベース (参考)

C 0 7 D 293/10

C 0 7 D 293/10

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/41

A 6 1 K 31/41

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号

特願平11-61975

(22) 出願日

平成11年3月9日 (1999.3.9)

(71) 出願人 000007831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 新木 哲也

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 北岡 宏章

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(74) 代理人 100068700

弁理士 有賀 三幸 (外4名)

Fターム (参考) 4C086 AA03 AA04 BC95 GA15 ZA36

ZA66 ZB11 ZB15 ZB26 ZB31

(54) 【発明の名称】 結晶およびその製造方法

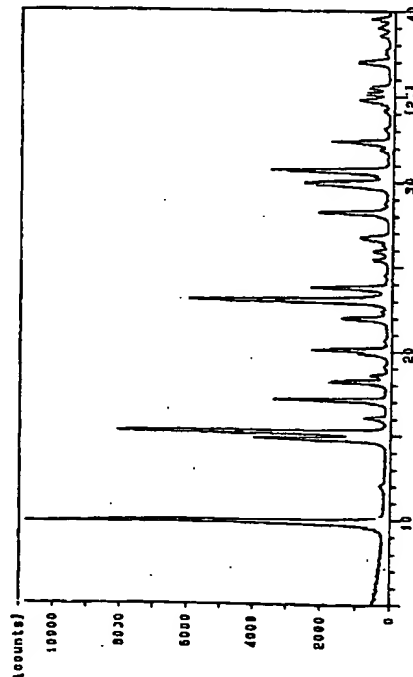
(57) 【要約】

【課題】 医薬製剤の原末として有用な結晶を提供する。

【解決手段】 エブセレンの粗結晶を、アセトン、アセトニトリルおよびエタノールの混合溶媒に溶解した後、得られた溶液を濃縮乾固して結晶し、下記のX線回折パターンを有するエブセレンの結晶を得る。

【表1】

回折角 ($2\theta^\circ$)	相対強度
9.9	極めて強い
14.9	やや弱い
15.2	強い
17.1	やや弱い
20.1	やや弱い
21.9	弱い
23.0	やや弱い
23.8	弱い
28.2	弱い
29.8	弱い
30.5	やや弱い
30.7	弱い
32.3	やや弱い



【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記のX線回折パターンを有するエブセレンの結晶。

【表1】

回折角 ($2\theta^\circ$)	相対強度
9.9	極めて強い
14.9	やや弱い
15.2	強い
17.1	やや弱い
20.1	やや弱い
21.9	弱い
23.0	やや弱い
23.8	弱い
28.2	弱い
29.8	弱い
30.5	やや弱い
30.7	弱い
32.3	やや弱い

【請求項2】 エブセレンの粗結晶を、アセトン、アセトニトリルおよびエタノールの混合溶媒に溶解した後、得られた溶液を濃縮乾固することを特徴とする、下記のX線回折パターンを有するエブセレンの結晶の製造方法。

【表2】

回折角 ($2\theta^\circ$)	相対強度
9.9	極めて強い
14.9	やや弱い
15.2	強い
17.1	やや弱い
20.1	やや弱い
21.9	弱い
23.0	やや弱い
23.8	弱い
28.2	弱い
29.8	弱い
30.5	やや弱い
30.7	弱い
32.3	やや弱い

【請求項3】 アセトン、アセトニトリルおよびエタノールの混合比が、1:1:1（容積比）である請求項2に記載の製造方法。

【請求項4】 溶液を濃縮乾固する際の温度が、15℃から40℃である請求項2または3記載の製造方法。

【請求項5】 溶液を濃縮乾固する際の温度が、約25℃である請求項5記載の製造方法。

【請求項6】 下記のX線回折パターンを有するエブセレン結晶を含有することを特徴とする医薬組成物。

【表3】

回折角 ($2\theta^\circ$)	相対強度
9.9	極めて強い
14.9	やや弱い
15.2	強い
17.1	やや弱い
20.1	やや弱い
21.9	弱い
23.0	やや弱い
23.8	弱い
28.2	弱い
29.8	弱い
30.5	やや弱い
30.7	弱い
32.3	やや弱い

【請求項7】 下記のX線回折パターンを有するエブセレン結晶を配合することを特徴とする医薬組成物の製造方法。

【表4】

回折角 ($2\theta^\circ$)	相対強度
9.9	極めて強い
14.9	やや弱い
15.2	強い
17.1	やや弱い
20.1	やや弱い
21.9	弱い
23.0	やや弱い
23.8	弱い
28.2	弱い
29.8	弱い
30.5	やや弱い
30.7	弱い
32.3	やや弱い

【請求項8】 下記のX線回折パターンを有するエブセレンの医薬組成物の製造のための使用。

【表5】

回折角 ($2\theta^\circ$)	相対強度
9.9	極めて強い
14.9	やや弱い
15.2	強い
17.1	やや弱い
20.1	やや弱い
21.9	弱い
23.0	やや弱い
23.8	弱い
28.2	弱い
29.8	弱い
30.5	やや弱い
30.7	弱い
32.3	やや弱い

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬製剤の原末として有用なエブセレンの結晶に関する。

【0002】

【従来の技術】 エブセレン [2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン] は下記式の構造を有する公知の化合物である。

【0003】

【化1】



【0004】エブセレンは、グルタチオンペルオキシダーゼ様抗酸化作用および抗炎症作用を有すること（バイオケミカル ファーマコロジー；Vol. 33, No.20, 3235～3239, および3241～3245（1984））、さらに抗リウマチ剤（特開昭57-56427号公報）、抗炎症剤（特開昭57-67568号公報）、酸化ストレスが原因の病氣治療剤（特開昭62-294613号公報）、肝臓疾患治療剤（特開昭63-27431号公報）、悪性腫瘍治療剤（特開昭63-183528号公報）、腎臓疾患治療剤（特開昭64-56615号公報）、脳障害治療剤（特開平1-131113号公報）、心臓疾患治療剤（特開平1-131114号公報）、消化管疾患治療剤（特開平1-132522号公報）、放射線障害治療剤（特開平1-135718号公報）、感染症用剤（特開平1-180825号公報）、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄抑制剤（特開平5-255084号公報）およびAIDS治療剤（WO96/33712）として有用であることが知られている。

【0005】エブセレンの結晶は従来、2-ブタノンまたは1,2-ジクロロエタンを再結晶溶媒として使用して得られていた（特開平2-124880号公報）。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかし、このようにして得られたエブセレンの結晶は水に対する溶解性が低く、医薬品製剤の設計、製造において自由度に制限があった。したがってより水溶解性の高いエブセレン結晶の取得が望まれていた。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者が鋭意研究を行った結果、エブセレンの粗結晶を、アセトン、アセトニトリルおよびエタノールの混合溶媒に溶解後、溶液を濃縮乾固して急速に結晶を得ることによって製造されたエブセレンの結晶が、これまで知られている結晶とは異なるX線回折パターンを有する新しい結晶形であり、従来の結晶に比して溶解性が高いことを見出し、本発明を完成した。

【0008】すなわち本発明は、下記のX線回折パターンを有するエブセレンの結晶を提供するものである。

【0009】

【表6】

回折角 ($2\theta^\circ$)	相対強度
9.9	極めて強い
14.9	やや弱い
15.2	強い
17.1	やや弱い
20.1	やや弱い
21.9	弱い
23.0	やや弱い
23.8	弱い
28.2	弱い
29.8	弱い
30.5	やや弱い
30.7	弱い
32.3	やや弱い

【0010】さらに本発明は、エブセレンの粗結晶を、アセトン、アセトニトリルおよびエタノールの混合溶媒に溶解した後、得られた溶液を濃縮乾固することを特徴とする上記X線回折パターンを有するエブセレンの結晶の製造方法を提供するものである。また、本発明は、上記のエブセレン結晶を含有することを特徴とする医薬組成物を提供するものである。さらに、本発明は、上記のエブセレン結晶を配合することを特徴とする医薬組成物の製造方法を提供するものである。さらにまた、本発明は、上記のエブセレン結晶の医薬組成物の製造のための使用を提供するものである。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明のエブセレン結晶は、従来既知のエブセレン結晶とは、前記表のX線回折パターンを示す点で明らかに異なる。これを詳細に説明するために、既知のエブセレン結晶のX線回折パターンを図2に、本発明エブセレン結晶のX線回折パターンを図1に示す。図1および2の対比から明らかなように、本発明結晶には回折角 ($2\theta^\circ$) 9.9° に明らかな回折が見られ、12.2° に回折が見られない点で既知の結晶とは明確に異なる結晶である。

【0012】また、単結晶について本発明結晶と従来の結晶とを対比すると、従来の結晶が板状晶であるのに対し、本発明結晶が柱状晶である点で異なる。さらに、単結晶についてのX線解析データからは、従来の結晶の結晶系が斜方晶系であるのに対し、本発明の結晶が単斜晶系である点でも明らかに異なる。

【0013】本発明の結晶は、エブセレンの粗結晶（従来の結晶形の結晶）をアセトン、アセトニトリルおよびエタノールの混合溶媒に溶解した後、得られた溶液を濃縮乾固することにより製造される。ここでアセトン、アセトニトリルおよびエタノールの混合溶媒の混合比率は、およそ1:1:1であればよい。また、結晶を得るために一旦粗結晶を混合溶媒に溶解する必要があるが、そのための溶媒の使用量は、粗結晶1gに対して、100mlから200mlの範囲で使用すればよい。結晶を溶解するためには必要により加温して結晶を溶解すればよい。この際の温度は、15℃から40℃の範囲が好ましく、より好ましくは約25℃である。本発明の結晶を得るには

この粗結晶の溶液が乾固するまで、必要により減圧して濃縮し、生ずる結晶を集めればよい。この濃縮乾固の際の温度は、15℃から40℃、特に約25℃が好ましい。

【0014】得られた本発明の結晶は、従来の結晶に比べて水に対する溶解性に優れており、各種医薬組成物の剤形の設計において有利である。

【0015】本発明の結晶を用いた医薬組成物は、本発明のエブセレン結晶に、必要に応じて薬学的に許容される担体、例えば賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、被覆剤、乳化剤、懸濁剤、溶剤、安定化剤、吸収助剤、軟膏基剤等を適宜添加するか、またはリボソーム化等を行い、常法に従って経口投与用、注射用、直腸投与用等の剤型として製剤化することにより得られる。経口投与用の製剤としては、顆粒剤、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、ソフトカプセル剤、丸剤、液剤、乳剤、懸濁剤等が、注射投与用の製剤としては、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、点滴注射用等が、直腸内投与用の製剤としては、坐剤、カプセル剤等が好ましい。投与量は、投与経路、患者の年齢、症状等によって異なるが、通常成人1日当たり経口投与の場合、本発明のエブセレン結晶として100~2000mg、特に200~1000mgが好ましく、これを1

<粉末X線回折パターン>

粉末X線回折測定条件；

線源：Cu-K α

電圧：40 kV

電流：55 mA

スキャン速度：0.02° 2 θ /sec.

測定機器：フィリップス社製 X'Pert PW3050粉末X線回折装置

本発明結晶の粉末X線回折パターンを図1に示す。原料として用いたエブセレン結晶のX線回折パターンを図2に示す。また、この結晶に特徴的な回折線を表7に示す。

【0020】

【表7】

回折角 (2 θ °)	相対強度 (2 θ =9.9° を100とした値)
9.9	極めて強い (100)
14.9	やや弱い (35.9)
15.2	強い (74.3)
17.1	やや弱い (30.7)
20.1	やや弱い (19.3)
21.9	弱い (9.8)
23.0	やや弱い (30.5)
23.8	弱い (18.5)
28.2	弱い (14.9)
29.8	弱い (25.6)
30.5	やや弱い (16.3)
30.7	弱い (32.3)
32.3	やや弱い (11.2)

【0021】<水に対する溶解度>本発明結晶約60mgを還沈管にとり、精製水30mLを加え、25℃に保った恒温槽に入れ、激しく振とうし、経時的にサンプリング後、ミリポアフィルターで濾過し、濾液をそのままHPLCに注入

回あるいは数回に分けて投与する。

【0016】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0017】実施例1

エブセレンの粗結晶500mg を、アセトン、アセトニトリルおよびエタノールの1:1:1 (容積比)の混合溶媒約100mLに溶解し、この溶液を25℃で減圧下に乾固し、得られた結晶を集め、減圧下に乾燥して結晶450mgを得た。このようにして得られた結晶の物理恒数は次の通りである。

【0018】<拡散反射FT-IRスペクトル>

FT-IR測定条件；

測定法：拡散反射FT-IR法

分解能：2cm⁻¹

スキャン回数：20回

試料量：試料約5mgをKBr約50mgに分散

測定機器：日本電子製JIR-5300フーリエ変換赤外分光光度計本発明結晶の拡散反射FT-IRスペクトルを図3に示す。

【0019】

Divergence slit : 1°

Anti scatterslit : 1°

Receiving slit : 0.20mm

試料量：約50mg

測定機器：フィリップス社製 X'Pert PW3050粉末X線回折装置

して濃度を求めた。従来のエブセレン結晶は、約3.5mg/リットルの溶解度を示したが、本発明結晶は約6mg/リットルであった。

【0022】比較例1

再結晶法により得られるエブセレン結晶を分析した。すなわち、エブセレンの粗結晶約300mg をメタノール、エタノール、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、2-ブタノン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトン (溶媒量：約50~100mL) により再結晶 (油浴温度：約120℃) を実施し、得られた結晶を濾取、風乾後、粉末X線回折を測定した。その結果、得られた結晶の粉末X線回折パターンはすべて図2と同様であり、再結晶法では本発明の結晶は得られなかった。

【0023】実施例2

濃縮乾固法により得られるエブセレン結晶を分析した。すなわち、エブセレン粗結晶約300mg を種々有機溶媒 (1,2-ジクロロエタン、2-ブタノン、アセトン、エタノール、アセトニトリル) 及び種々混合溶媒 (含水 (50~90%) エタノール、アセトン-アセトニトリル-エタノール (1:1:1) 混合液) に溶解後、25℃で減圧下濃

縮乾固した試料について粉末X線回折、赤外吸収スペクトルを測定した。その結果、アセトン-アセトニトリル-エタノール(1:1:1)混合液を濃縮乾固することにより得られた結晶は、図1の粉末X線回折パターンを示した。一方、他の有機溶媒を用いて濃縮乾固することにより得られた結晶の粉末X線回折パターンは、本発明結晶と従来の結晶のそれぞれ特徴的な回折線である。 $2\theta=12.2^\circ$ (従来結晶)、 $2\theta=9.9^\circ$ (本発明結晶)の両回折線が観察された。従って、前記のアセトン-アセトニトリル-エタノールの混合溶媒以外の溶媒を用いた濃縮乾固法では、本発明結晶と従来の結晶の混合物が得られることがわかった。

【0024】実施例3

本発明結晶と従来の結晶の単結晶を作製し、そのX線解析を行った。エブセレン結晶約300mgをエタノール100mlに溶解後エバポレータにセットし減圧下、水温約20℃で2週間静置した。静置後析出した結晶から本発明結晶を拾い出し本発明結晶の単結晶を得た。従来の結晶の単結晶は酢酸エチルより再結晶することにより得た。得られたそれぞれの単結晶について結晶X線解析を実施した。

【0025】測定条件

線源: Cu-K α スキャン方法: $\omega-2\theta$
電圧: 50kV スキャン速度: $8^\circ/\text{min}$
電流: 100mA

2θ レンジ: $4.95\sim120.0^\circ$ (本発明結晶), $6.09\sim120.1^\circ$ (α 従来結晶)

測定機器: 理学電機社製 AFC-7R 単結晶X線構造解析装置

【0026】得られたX線解析データを表8に示す。表8からわかるようにこれらの結晶形は異なり、本発明結晶が多形であることを確認した。さらに得られたミラー指数(hkl)および回折強度(F_o^2)から算出した本発

明結晶と従来の結晶の粉末、X線回折パターンを図4に示す。

【0027】

【表8】

	本発明結晶	従来の結晶
結晶系	単斜晶系	斜方晶系
空間群	$P2_1/c$	Pbca
格子定数	a=18.4104Å b=5.0656Å c=12.0145Å	a=12.9989Å b=14.5073Å c=11.6848Å

【0028】<実体顕微鏡写真>本発明結晶と従来の結晶の実体顕微鏡写真(拡大率7倍)を図5および図6にそれぞれ示す。図から明らかなように、従来の結晶は板状晶であるのに対し、本発明の結晶は柱状晶であった。

【0029】

【発明の効果】本発明のエブセレン結晶は水に対する溶解度が高く、各種剤形の医薬製剤原料として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のエブセレン結晶の粉末X線回折パターンである。

【図2】従来のエブセレン結晶の粉末X線回折パターンである。

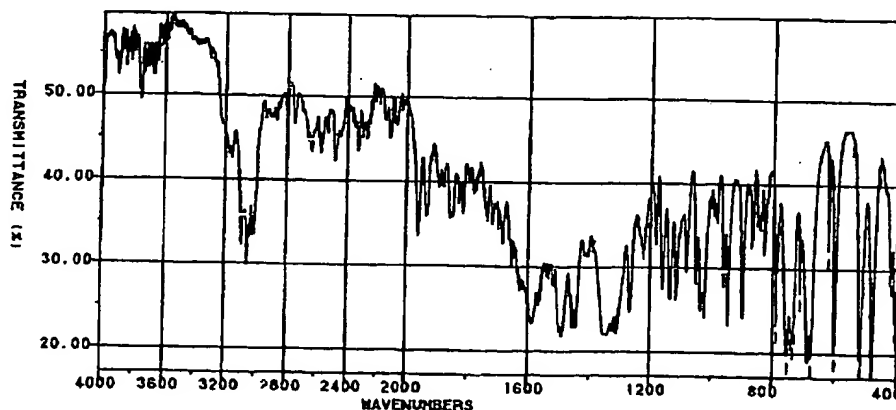
【図3】本発明のエブセレン結晶の拡散反射FT-IRスペクトルである。

【図4】単結晶のX線解析データより得た粉末X線回折パターンである(上段が本発明結晶、下段が従来の結晶)。

【図5】本発明のエブセレン結晶の実体顕微鏡写真である。

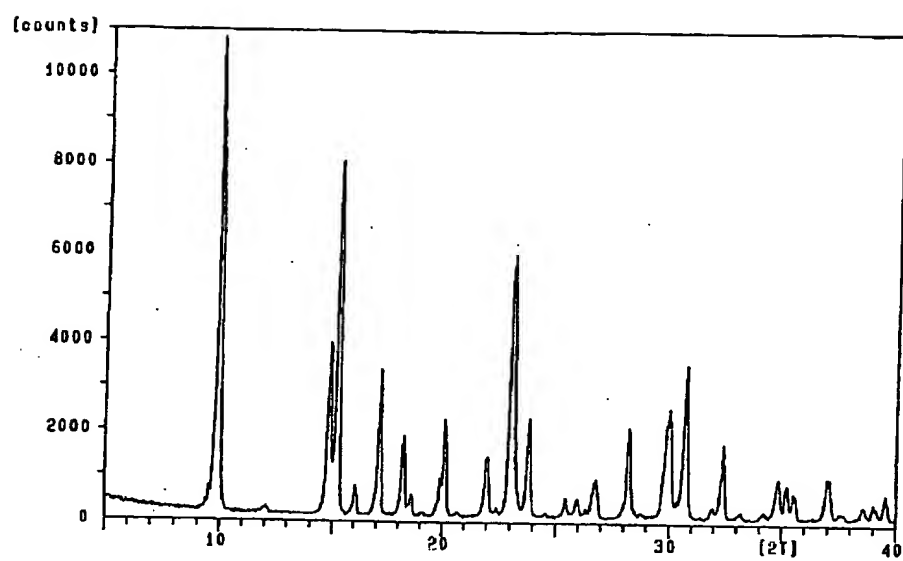
【図6】従来のエブセレン結晶の実体顕微鏡写真である。

【図3】

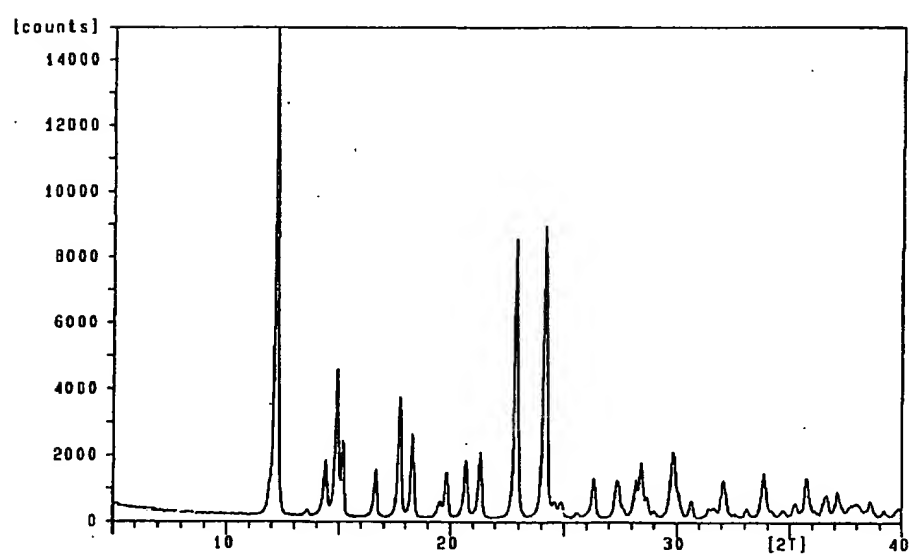


:(6) 000-256335 (P2000-256335A)

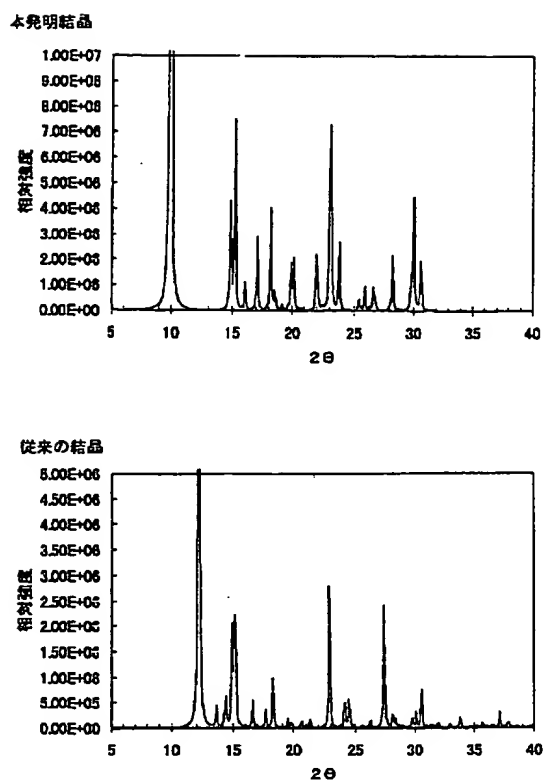
【図1】



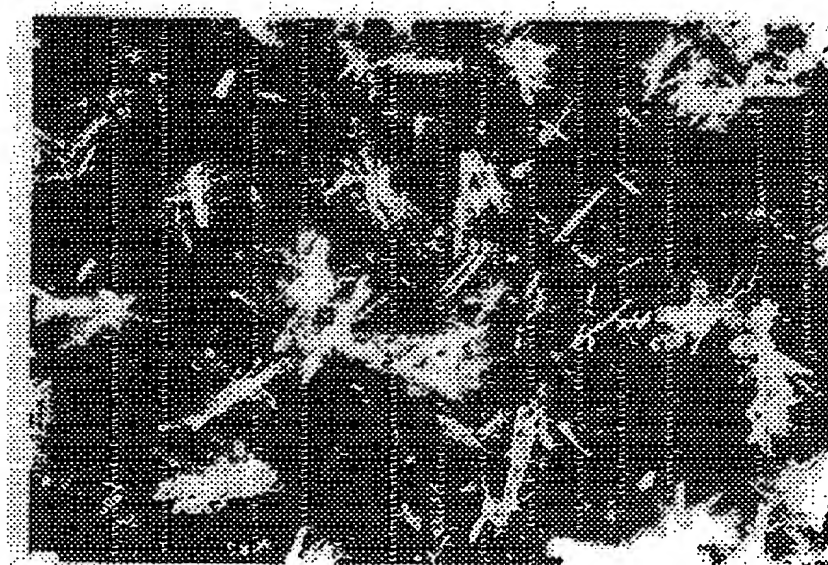
【図2】



【図4】



【図5】



BEST AVAILABLE COPY

:(8) 000-256335 (P2000-256335A)

【図6】

